(Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt
der Universität Basel)

Zur Frage der Jod-Speicherung in Organen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Walter Weber,
von Alt St. Johann (Kt. St. Gallen)

Basel 1930
Druck von Benno Schwabe & Co., Basel

(Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt
der Universität Basel)

Zur Frage der Jod-Speicherung in Organen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Walter Weber,
von Alt St. Johann (Kt. St. Gallen)

Basel 1930
Druck von Benno Schwabe & Co., Basel

Von der medizinischen Fakultät
Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. K. Spiro.

Tag der Promotion 14. Dez. 1929

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen
Wochenschrift, 60. Jahrgang 1930, Nr. 11, Seite 237.

Meinem lieben Freunde Hans

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0058

Die Jodkaliumtherapie hat in den 100 Jahren, seit sie von *Coindet* und *Wallace* angebahnt wurde, mannigfache Wandlungen erfahren. Während man früher, als die Jodide bei der Syphilisbehandlung neben dem Quecksilber die Hauptrolle spielten, sich nicht scheute, bis zu 20 gr täglich zu verordnen, ist man später viel zurückhaltender geworden, namentlich weil man die Wirkungen der Jodide auf den Stoffwechsel feststellte, wie sie nicht nur bei Kropfkranken in Erscheinung treten, sondern auch immer dort, wo Schilddrüsengewebe funktionell irgendwie insuffizient ist.

Erst neuerdings wieder ist man geneigt, zur Darreichung großer Dosen Jodid überzugehen, so z. B. unter sehr verheißungsvollen Zeichen im Kampfe gegen die *Lepra* (3). Das legt die Frage nahe nach dem Verhalten der Jodide im Tierkörper; über dieses Problem liegt eine große Zahl von Arbeiten bereits vor, da ja der Nachweis des Jods qualitativ recht leicht gelingt. So konnte man schon relativ früh feststellen, daß es außerordentlich schnell, schon nach einer Minute im Harn erscheint, die Ausscheidung aber sehr protrahiert ist. Nach einigen wenigen größeren Dosen werden durchschnittlich 65—85% durch die Nieren im Laufe von 3—4 Tagen ausgeschieden. Kleine Mengen verlassen den Körper mit den verschiedensten Sekreten, so im Speichel, in den Tränen, im Darmsekret in der Galle, durch die Schleimhaut der Respirations- und Genitalorgane, sowie in der Milch (1). Was die Deponierung im Tierkörper anbelangt, so scheint es nach älteren Angaben sich einerseits ähnlich zu verhalten, wie andere Halogenide, z. B. NaCl, indem es auch in Haut und Blut angesammelt wird, anderseits aber ein besonderes Depotorgan hat, die Schilddrüse.

In ihr kommt ja, wie man seit *E. Baumann*'s Entdeckung weiß, auch normalerweise Jod in beträchtlichen Mengen vor, und in jüngster Zeit hat man ihm auch in anderen Körperteilen,

mit den ja neuerdings dank der Kropffrage so vorzüglich ausgearbeiteten analytischen Methoden nachgespürt.

So liegt über das Vorkommen von Jod in menschlichen Organen bereits eine Anzahl Arbeiten vor, wir erwähnen von denen aus den letzten Jahren namentlich diejenigen von *Barell*, *Bourcet*, *Justus*, *von Fellenberg* und *Maurer*, denen sich aus jüngster Zeit die von *Buchholz* (2) aus der *Veil*'schen Klinik in Jena zugesellt. Als Ergebnis kann man sagen, daß viele Organe des menschlichen Körpers Jod in wechselndem Umfang enthalten, daß aber weitaus die überwiegende Menge, 10—15% in der Schilddrüse vorkommt. Ganz besonders interessant sind zwei Punkte: 1. daß die innersekretorischen Drüsen, vor allem Nebenniere und Ovarium stets Jod enthalten und zwar mehr als die übrigen Organe (außer Schilddrüse) und (2), daß das Ovarium in voller Funktion mehr (bis 90 Gamma%) Jod enthält als in der Menopause (nur 10 Gamma%). Daneben wurde noch Jod gefunden in Thymus, Hypophyse, Epiphyse und Epithelkörperchen. Aus diesen Befunden ergab sich die Forderung, nachzusehen, ob auch in den andern Organen, speziell Herz, Lunge, Leber und Niere bei Zufuhr größerer Mengen Jod eine Joddeponierung ev. nachgewiesen werden könnte.

Bezüglich der Methodik bin ich von der jetzt so viel verwandten von *Fellenberg*'schen (4) Arbeitsweise abgewichen, indem ich versuchte, statt der umständlichen und zeitraubenden trockenen Veraschung die feuchte zu verwenden. Ich habe also auch für den Harn nicht die von *Wernli* (5) im hiesigen Institut ausgearbeitete, sehr bequeme direkte Methode verwandt, sondern eine Veraschungsmethode auszuarbeiten gesucht, die auch auf Organe anwendbar ist; und zwar habe ich mich dabei an ältere Versuche von *Buchholz* angeschlossen.

Buchholz (6) hat eine Methode ausgearbeitet, die gestattet, den Jodgehalt des Harns ohne vorhergehende Veraschung zu bestimmen; sie beruht auf der Oxydation des Jodids zu Jodat und Titration desselben. Der Harn wird zu diesem Zwecke mit Kalilauge alkalisch gemacht und darauf mit Kaliumpermanganat oxydiert; letzteres soll im Ueberschusse zugefügt werden. Den Ueberschuß an Kaliumpermanganat reduziert dann *Buchholz* mit Alkohol, erhitzt die Flüssigkeit wiederum bis der Alkoholgeruch völlig verschwunden ist und filtriert darauf den Braunstein ab. Da bei dieser Oxydation aus den organischen Substanzen sich Nitrite bilden können, die die Titration des Jodats nachteilig beeinflussen, müssen dieselben vorerst zerstört werden; zu diesem Zwecke wird Essigsäure bis zur sauren Reaktion zugefügt, dann das Filtrat mit Ammoniumchlorid versetzt und gekocht. Nach-

dem dasselbe sich abgekühlt hat, säuert man mit Salzsäure an, und um das Jod frei zu machen, setzt man einige Kriställchen Kaliumjodid zu.

$$KJO_3 + 5KJ + 6HCl = 6KCl + 3H_2O + 6J$$

Das ausgeschiedene Jod kann darauf mit Stärke als Indikator und $\frac{n}{100}$-Natriumthiosulfat titrimetrisch bestimmt werden.

Um die Leistungsfähigkeit der Methode zu prüfen, haben wir nach diesen Angaben Probeanalysen mit normalem menschlichem Harn, dem wir bekannte Mengen von Kaliumjodidlösung zufügten, ausgeführt. Zur Analyse wurden jeweils 10 cm³ Harn verwendet; Kaliumpermanganat wurde unter beständigem Umrühren der Flüssigkeit auf der Bunsenflamme so lange zugesetzt, bis die rote Farbe nicht mehr verschwand. Beim sorgfältigen Auswaschen des Filters mit heißem Wasser ging der Braunstein oft kolloidal in Lösung; da dies die Titration stören konnte, habe ich bei einer Anzahl der Probeanalysen das Filter mit *schwach alkalischem*, heißem Wasser ausgewaschen, wobei die Lösung immer klar filtrierte. Die Menge des Ammoniumchlorids wurde von 1 auf 3 gr gesteigert und die Lösung stets 20—25 Minuten damit gekocht.

So wurde eine Reihe von Probeanalysen angestellt, die aber zunächst kein befriedigendes Resultat zeitigten; viele bläuten sehr rasch nach und verunmöglichten eine titrimetrische Bestimmung. Fügte man nachträglich noch Salzsäure zu, so wurde die Lösung augenblicklich tiefblau. Die Untersuchungen zeigten, daß in der Lösung immer noch salpetrige Säure vorhanden war. Steigerte man indessen die Dosis des Ammoniumchlorids auf über 3 gr, so konnte letztere völlig zerstört und ein Nachbläuen vermieden werden.

Wir verfuhren ferner bei einigen Versuchen derart, daß wir das Verfahren abänderten und die salpetrige Säure mit Brom oxydierten. Nach Behandlung des Harns mit Kaliumpermanganat und Filtration vom Braunstein, wurde das Filtrat mit einer gesättigten Bromwasserlösung versetzt; dieselbe ließ man eine Viertelstunde einwirken. Meist genügte eine Menge von 6 cm³ Bromwasser, damit die Lösung in dieser Zeit einen gelblichen Ton beibehielt; das überschüssige Brom konnte darauf mit Phenol, zu Tribromphenol gebunden, ausgefällt werden. Die Lösung wurde dann, statt mit Salzsäure, mit Phosphorsäure angesäuert, mit Kaliumjodid versetzt und mit Stärkelösung als Indikator und $\frac{n}{100}$-Natriumthiosulfatlösung titriert. Wie untenstehende Zusammenstellung der ausgeführten Probeanalysen zeigt, ergab

diese Methode gute Werte: es konnten damit 0,63 mgr Jod in 10 cm³ Harn genau bestimmt werden.

1		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		Zugesetztes Jod in cm³ n/100-lösung
1,26		0,63		0,63		0,63		0,63		0,63		Zugesetztes Jod in mgr
a	b	a	b	a	b		a	b	a	b		Filtrat geteilt
3,4	3,35	1,83	1,87	1,7	1,76	3,6	1,7	—	1,7	—		Titriert n/100 $Na_2S_2O_3$(f 0,893)
3,03	2,99	1,63	1,67	1,51	1,57	3,21	1,51	—	1,51	—		Titriert n/100 $Na_2S_2O_3$
101	99,7	101,6	111,3	101,2	104,7	107,1	101,2	—	101,2	—		Jod prozentual zur zugesetzten Menge

Mit dieser Methode wurde zunächst die Jodausscheidung durch die Niere geprüft. Einem Kaninchen wurde zu diesem Zwecke während drei Wochen je morgens zwischen 7 und 8 Uhr 15 cm³ einer 2,68%igen Kaliumjodidlösung subkutan injiziert.

Zur Analyse wurde soviel Harn genommen, daß das Jod ungefähr die hundertfache Menge der mit unserer Methode noch genau bestimmbaren Grenzmenge betrug, sodaß die Zahlen einen ungefähren Anspruch auf Genauigkeit haben und die erhaltene Jodzahl auf die erste Dezimalstelle genau wurde.

Beobachtungstag	Aufgefangene[1]) Menge in cm³	Auf 10 cm³ titriert n/100 $Na_2S_2O_3$	Jodausscheidung in mgr. pro Tag	Jodausscheidung prozentual zur Injektion
1.	100	58,225	12,22	35,79%
2.	120	84,95	17,83	70,15%
3.	160	73,175	15,37	71,95%

Die Prozentzahlen geben nur einen ungefähren Ueberschlag, da die Quantität Harn pro Tag ziemlich stark wechselte; 50 bis 60% des aufgenommenen Jods wurde in der täglichen Menge ausgeschieden.

Durch die Freundlichkeit von Herrn Professor Dr. *Gigon* war ich in der Lage, nach Sektion des Tieres Gallenblase, Herz, Lunge, Niere auf den Jodgehalt zu untersuchen.

Die abgewogenen Organteile wurden dazu mit konzentrierter Salpetersäure überschichtet und für 3-mal 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Um einen Verlust an Jod zu vermeiden,

[1]) Da der Harn von Futter und Stoffwechselprodukten verunreinigt war, mußte er abfiltriert und das Filter nachgewaschen werden, was diese großen Mengen erklärt.

wurde Silbernitrat zugesetzt. Nach dieser Zeit waren die Organe völlig aufgelöst; bei den fettreichen Organen, wie Lunge und Leber, schichteten sich indessen die Fettsäuren massig auf der Oberfläche der Proben an. Sämtliche Analysen mußten daher noch einer Veraschung mit konzentrierter Salpetersäure im Tschopp'schen Apparate unterzogen werden. Die abdestillierenden Dämpfe wurden in einer Vorlage mit Kalilauge abgefangen; Jod konnte aber in ihr nicht nachgewiesen werden. Durch Auszentrifugieren war es darauf möglich, das gebildete Halogensilber von der übrigen Lösung zu trennen. Der Niederschlag wurde dreimal im Zentrifugenglase mit salpetersäurehaltigem Wasser ausgewaschen und letzteres dann wieder mit einer feinen Glaskanüle an der Wasserstrahlpumpe abpipettiert. Mit konzentriertem Ammoniak wurde der Niederschlag gelöst, mit Kaliumpermanganat oxydiert und die salpetrige Säure mit Ammoniumchlorid zerstört. Das Jod wurde dann in gleicher Weise wie bei den Modellanalysen des Harns bestimmt.

Eine für Organe angestellte Modellanalyse, bei der ich zu 5 gr Rinderherz 0,5 cm³ $\frac{n}{100}$ Kaliumjodidlösung zusetzte, ergab mir 94,9 und 95,2% des zugefügten Jodes.

Die folgenden Tabellen zeigen die gefundenen Werte bei zwei Versuchstieren, von denen dem einen per os, dem andern subkutan während drei Wochen täglich 15 cm³ einer 2,68%igen Kaliumjodidlösung verabreicht wurde.

I. Kaliumjodid per os:

Organ	Gewicht in g[2])	titriert cm³ $\frac{n}{100}$ $Na_2S_2O_3$ + (0,893)	Gamma %
Herz a	1,355	0,15	2089
b)	2,020	0,3	2934
Gallenblase	0,209	0,75	47444
Leber	5,317	1,35	4394
Milz	0,57	bis 0,025	Spuren
Lunge a	2,285	0,35	3215
b	2,495	0,3	2270
Niere a	3,14	1,35	9329
b	2,92	1,30	8399

II. Kaliumjodid subkutan:

Organ	Gewicht in g[2])	titriert $\frac{n}{100}$ $Na_2S_2O_3$	Gamma %
Herz a	1,225	0,25	4385
b	1,205	0,35	6382
Leber a	5,013	0,95	3644
b	5,02	1,25	4956

[2]) Gewicht des Organteiles, das zur Analyse verwendet wurde.

Organ	Gewicht in g[2])	titriert $\frac{n}{100}$ $Na_2S_2O_3$	Gamma %
Milz	0,435	0,1	4340
Lunge a	3,06	0,95	5862
b	4,12	1,4	6413
Niere a	1,985	1,15	9987
b	1,950	1,25	11015

Die Jodanhäufung in den von mir untersuchten innern Organen ist so klein, daß die Ungenauigkeit der Methodik hier schon die absoluten Werte fälscht und infolgedessen die Werte nur als relativ anzusehen sind, d. h. nur ihrer Größenordnung nach in Betracht kommen. Ein relativ hoher Wert wurde nur in der Galle bei der per os-Fütterung erhalten, wovon ich leider nur einen Wert habe; ein relativ hoher Wert wurde auch in der Niere gefunden. Abgesehen von der Galle in einem Versuche, zeigt die Niere weitaus die höchsten Werte, doch ist dieser hohe Jodgehalt, wohl zurückzuführen auf Spuren Harns, die noch im Gewebe zurückblieben.

Die Versuche ergeben somit, daß eine irgendwie erhebliche Jodretention in den innern Organen selbst bei hohen Dosen zugeführten Jodkalis nicht nachzuweisen ist. Es handelt sich stets nur um wenige Milligramm auf 100 gr Organ. Diese Erfahrung entspricht der, die man bei andern Halogeniden erhalten hat. Auch vom Kochsalz werden größere Quantitäten nur in der Muskulatur und der Haut, kleinere Quantitäten nach Erfahrung unseres Institutes auch im Blute zurückbehalten. Die Deponierung in Herz, Leber, Lunge und Niere ist also quantitativ sehr gering. Die Jodausscheidung erfolgt ja überhaupt sehr schnell. Offenbar kann bis $^3/_4$ der injizierten großen Menge pro Tag ausgeschieden werden, sodaß die Anreicherung relativ wohl immer klein ist.

Immerhin weisen meine Analysen, die durch weitere Versuche fortgesetzt werden müssen, darauf hin, daß eine gewisse, beschränkte Depotbildung möglich ist, welche für die Wirkung großer, protrahierter Joddosen, wie sie jetzt wieder sich einzubürgern scheinen, doch von Bedeutung sein könnte.

Literatur.

1. *Poulsson:* Lehrb. d. Pharmak., 4. Aufl. 1919, S. 427. — 2. *Buchholz:* Z. f. d. ges. exper. Medizin, Bd. 63, 188, 1928. — 3. *Olpp:* Münch. med. Woch. *76*, 2034, 1928. — 4. *v. Fellenberg:* Erg. d. Physiol. *25*, 176, 1926. — 5. *Wernli:* Ing. Diss., Basel 1928. — 6. *Buchholz:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *81*, 289, 1917.

[2]) Gewicht des Organteiles, das zur Analyse verwendet wurde.